Kombinierte Blutdrüsenerkrankungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

Von

Franz Elkisch

aus Berlin

Tag der Promotion: 24. April 1918

Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Franz
Referent: Prof. Dr. Kraus

Meiner Frau

Die Medizin schreitet in ihrer Entwicklung auf verschlungenen Pfaden fort, um nach mancherlei Irrwegen an einen zur Ruhe und Selbstbesinnung einladenden Punkt zu gelangen, an dem sie sich inne wird, daß der nun erreichte Stand nicht die Aussicht in ganz neue und noch nie geahnte Gebiete eröffnet, sondern nur das schon früher Erschaute mit einem gleichsam viel schärferen durchdringenderen Auge zu erkennen ermöglicht; so werden Einzelheiten und Beziehungen bemerkt, die das alte Bild des Klaren und Einfachen in ein Netz unendlicher Kompliziertheit umgestalten. Derart erlebte auch die Humoralpathologie des Hippokrates, nachdem sie vorübergehend von der Solidarpathologie abgelöst war, eine Auferstehung in der Serologie und der Lehre von den Hormonen. Hatte man ursprünglich nur vier Lebenssäfte, die schwarze und die gelbe Galle, Blut und Schleim gekannt, und mit ihrer Dyskrasie eine jegliche Krankheit erklären wollen, so spielen wohl auch in der modernen Medizin im Prinzip ähnliche Anschauungen von quantitativen und qualitativen Aenderungen in der Zusammensetzung der Blut- und Gewebsflüssigkeit eine Hauptrolle, aber mit dem Unterschiede, daß statt der Dyskrasie von vier Säften eine solche aller inneren Sekrete angenommen wird, und deren Zahl fast unübersehbar ist. Sagt doch v. Krehl einmal, daß jedem Gewebe des tierischen Körpers eine innere Sekretion innewohnt und im gleichen Sinne betont Biedl, „daß früher jede Organkorrelation für nervös galt, heute aber sogar die nervösen Beziehungen als chemisch vermittelte betrachtet werden".

Aus heuristischen Gründen ist es jedoch zweckmäßig,

nur den als Blutdrüsen Sensu strictiori bezeichneten Organen eine innere Sekretion zuzusprechen. Seit man deren Erkrankungen zu erforschen begann, stellten sich bald Schwierigkeiten dadurch ein, daß man in zahlreichen Fällen auf Symptome stieß, die es nicht angängig war, von der beschuldigten Blutdrüse allein abzuleiten. Um den Kern der Basedowschen Krankheit z. B., die Merseburger Trias, gruppieren sich fast in jedem Falle Symptome, wie etwa die Glycosurie, Hautpigmentierungen, Wachstumsstörungen, die sich nicht ohne weiteres als abhängig von der Schilddrüse deuten lassen. Aus der Uebereinstimmung mit Symptomen, wie sie für andere Blutdrüsenerkrankungen charakteristisch sind, wurde ihre Abhängigkeit von Funktionsänderungen anderer Blutdrüsen erschlossen und so wurde auch beim M. Basedowii immer häufiger das lokal beschränkte Gebiet der Krankheitsverursachung verlassen und verseucht, den in so vielerlei neuen Formen sich darbietenden Krankheitserscheinungen durch Hineinbeziehen immer anderer Blutdrüsen in den Verursachungskomplex gerecht zu werden. Die Schilddrüse vermochte eben nicht restlos alle beim Morbus Basedowii vorkommenden Symptome zu erklären und in der neuesten Monographie von Chvostek[1] ist geradezu ausgedrückt, daß vielleicht alle Blutdrüsen an der Entstehung des Leidens mitbeteiligt sind, wenigstens insofern, als sie zur abnormen Konstitution, der Grundlage des Basedow, in Beziehung stehen. Wie hier schon aus rein klinischen Erwägungen heraus die Forderung nach einem eine Einheit bildenden und gewissermaßen nur in toto erkrankungsfähigen Blutdrüsensystem erhoben wird, so führten auch experimentelle Untersuchungen zu dem gleichen Ergebnis. Immer wieder wurde man darauf hingewiesen zu sehen, daß es nicht möglich ist, eine Veränderung an irgend eine Blutdrüse zu setzen, ohne nicht

1. Morbus Basedowii u. d. Hyperthreosen, Springer 1917.

auch zugleich die Funktion anderer, ja vielleicht aller Blutdrüsen zu stören. Oft offenbart sich eine solche Störung nur klinisch mit Symptomen, welche rückschließend zur Annahme einer Erkrankung der entsprechenden Blutdrüse verleiten. So greift z. B. die Totalexstirpation der Thyreoidea in den Kohlehydratstoffwechsel ein in dem Sinne, daß das Assimilationsvermögen für Kohlehydrate gesteigert ist. Es wird damit der Ablauf eines Vorganges geändert, zu dem die Schilddrüse selbst gar keine direkten Beziehungen hat, über den sie gleichsam nur als Kontrolleur wacht. Denn die eigentlich auslösende und bestimmende Komponente für das Maß, das die Assimilation der Kohlehydrate regelt, liegt im Pankreas und nur der durch die Thyreoidea-Exstirpation eingetretene Ausfall der normalerweise ihm von dieser Drüse aus zufließenden Hemmungen bedingt eine gesteigerte und dadurch eine zur größeren Kohlehydratassimilierung führende Funktion. Andererseits wird auch das Pankreas im umgekehrten Sinne beeinflußt; es kann bei künstlicher Verfütterung von Schilddrüsensubstanz, wie sich an Tierexperimenten zeigen ließ, die Assimilationsfähigkeit für Kohlehydrate als Ausdruck einer Funktionsschwäche des Pankreas sinken und Hyperglykämie und Glycosurie erfolgen. Der hemmende Einfluß der Schilddrüse war entsprechend ihrer vermehrten Funktion gestiegen. Fr. von Müller[2] erwähnte den Fall einer Arztfrau, die wegen eines Kropfes Schilddrüsentabletten nahm und daraufhin im Harn 3—5% Zucker ausschied. So wie hier eine Blutdrüse die andere derart beeinflußte, daß sie reagierte, als sei sie selbst verändert oder krank, so finden zwischen all den Blutdrüsen im Körper und in einer uns nur in wenigen Fällen einigermaßen bekannten Klarheit Beeinflussungen statt, die in unaufhörlich wechselndem, stets nach Intensität und Richtung veränderlichem

2. Verhandl. d. Kongresses f. inn. Medizin 1906, S. 104.

Spiel das Gleichmaß der körperlichen Funktionen erhalten. Die einzelne Blutdrüse steht nicht mehr für sich allein da, sondern wirkt als Glied eines Systems, an dessen sämtlichen Teilen jede Gleichgewichtsstörung sich bemerkbar macht. Solche Ueberlegungen veranlaßten die Franzosen Claude et Gougerot[3] nicht mehr von uni-, sondern von pluriglandulären Erkrankungen zu sprechen. Da ein voll ausgebildetes Krankheitsbild, z. B. eines Basedow oder einer Akromegalie unmöglich aus der Erkrankung der Schilddrüse oder Hypophyse allein hergeleitet werden könne, da vielmehr eine Reihe von Symptomen abhängig von anderen Blutdrüsen seien, so — schlossen die Franzosen — sei auch ihre Miterkrankung sicher. Nicht eine Drüse, sondern das ganze Organsystem sei erkrankt. Dabei stützen sie sich in der Diagnose ganz auf den klinischen Befund und vor seiner überragenden Beweiskraft muß sogar die pathologische Anatomie in den Hintergrund treten. „Classer les syndromes pluriglandulaires avant tout avec des criteriums cliniques, c'est notre tendance; l'autopsie n 'est pas une preuve négligeable, mais elle ne doit être qu'une confirmation de la clinique." Die Verallgemeinerung, mit der die Franzosen vorgehen, tut ihrer Sache Abbruch. Der Fall von Myxödem, der ihnen den Anstoß zu ihrer neuen Lehre gab und der pathologisch-anatomisch durch eine „Atrophie et insuffisance de toutes les glandes vasculaires internes" gekennzeichnet war, ist wohl eine pluriglanduläre Erkrankung oder, wie Falta sagen würde, eine multiple Blutdrüsensklerose. Er darf aber nie als Paradigma für Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion überhaupt gelten. Denn das schafft ja geradezu den Boden für so extreme Anschauungen, wie ihnen Grasset[4] Ausdruck gibt. „l'insuffisance d'une seule glande à sécretion interne

3. Gazette d'Hôpitaux 1912, S. 489 u. 897.

4. Zitiert nach Claude et Gougerot.

apparaît de plus en plus comme une rareté ou une création artificielle . . . que le groupe des insuffisances pluriglandulaires est destiné à envahir de plus en plus, si même il ne les remplace pas un jour, tous les autres."

„Wem schwankt da nicht," sagt Falta[5], „der Boden unter den Füßen?" und in der Tat wird durch diese Auffassung der Begriff der Blutdrüsenerkrankung verwässert und aufgelöst in eine garnicht faßbare unbestimmte Idee. Der Ausdruck schon veranlaßt die Anschauung, als hätten sämtliche Blutdrüsen im Hinblick auf die Erkrankung ein coordiniertes Verhalten, bei dem Wertigkeiten ausgeschaltet seien. Roessle[6] vertritt den gleichen Standpunkt; er meint, daß eine aus klinischen Symptomen erschlossene Funktionsänderung einer Blutdrüse noch lange nicht das Recht gebe, von ihrer Erkrankung zu sprechen und fordert für die berechtigte Annahme einer pluriglandulären Erkrankung auch den anatomischen Nachweis pathologischer Veränderungen in mehreren endokrinen Drüsen. Er befürchtet, daß „polyglanduläre Erkrankungen sehr viel häufiger angenommen werden, als sie tatsächlich sind, und daß eine falsche Systematik in die Lehre der Pathologie der inneren Sekretion Eingang findet, weil man die Erscheinung polyglandulärer Krankheitssymptome mit den polyglandulären wirklichen Erkrankungen verwechselt. Deshalb ist es notwendig, eine polyglanduläre Erkrankung nur dann als solche anzuerkennen, wenn auch der anatomische Beweis für die Häufung von Läsionen an Blutdrüsen erbracht ist". Dabei hütet er sich aber vor dem Fehler, zu behaupten, „daß der alleinige Nachweis gehäufter anatomischer Veränderungen am Blutdrüsenapparat auch die Diagnose polyglandulärer Erkrankung erlaubt", und nähert sich damit Claude et Gougerot,

5. Erkrankungen der Blutdrüsen. Springer 1913, S. 37.

6. Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges. 1914: Über gleichzeitige Addisonsche u. Basedowsche Erkrankung.

die sich dagegen verwahren, „se contenter des preuves données par l'autopsie et admettre parmi les affections pluriglandulaires tous les cas, où l'autopsie révèle des lésions pluriglandulaires."

Die Mitbeteiligung mehrerer Glieder des Blutdrüsensystems am Zustandekommen einer Erkrankung soll natürlich nicht bestritten werden. Es soll nur verhindert werden, daß die eigentliche Ursache aus dem Auge verloren wird, denn die Schwierigkeit der ätiologischen Krankheitsdeutung wird durch Ersetzen des Namens uniglanduläre durch den Namen pluriglanduläre Erkrankung mehr umschrieben als gelöst und es bedeutet keinen Fortschritt in unserer ätiologischen Erkenntnis, wenn statt eines Organs das ganze System beschuldigt wird. Das trifft eben lediglich zu für die multiple Blutdrüsensklerose, bei der ziemlich gleichzeitig sklerosierende Prozesse in mehreren Blutdrüsen einsetzen und zu Ausfallserscheinungen führen. Sonst aber müssen wir gerade das Glied im System suchen, das im Mittelpunkt der Erkrankung steht. Dem tragen bis zu einem gewissen Grade auch Claude et Gougerot Rechnung, indem sie wenigstens das Vorkommen von „Syndromes pauciglandulaires" anerkennen, d. h. von Syndromen, die auf der vorherrschenden Erkrankung einer Blutdrüse beruhen, aber mit deutlichen Veränderungen an anderen einhergehen.

Unsere Arbeit soll sich nun also nicht mit Fällen beschäftigen, bei denen im Sinne der Franzosen mehrere Drüsen beteiligt sind. Nicht also der Morbus Basedowii, zu dessen voll ausgeprägtem Bilde Schilddrüse, Hypophyse, Keimdrüsen, Nebennieren beitragen, nicht die Osteomalazie, „deren Ursache . . . mit großer Wahrscheinlichkeit in einer Gleichgewichtsstörung in der Funktion mehrerer endokriner Drüsen gesucht werden muß, bei deren Zustandekommen allerdings in erster Linie der Eierstock (das Parovarium)

evtl. der Hoden in Betracht kommen" (Fr. Kraus[7]), bilden den Prospekt dieser Arbeit, nicht also jene Erkrankungen, bei denen eine Blutdrüse primär erkrankt ist und auf Grund physiologischer Korrelationen Funktionsstörungen anderer Blutdrüsen auftreten, die zu Veränderungen und Erweiterungen des klinischen Bildes führen; sie beschäftigt sich vielmehr mit jenen Fällen, die gewissermaßen zwei Blutdrüsenerkrankungen in sich vereinigen, Fällen, deren Krankheitskomponenten wir einzeln immer als Resultat der Erkrankung einer besonderen Blutdrüse anzusehen gewohnt sind und in denen womöglich noch durch den pathologisch-anatomischen Nachweis von Veränderungen in mehreren Blutdrüsen eine gewisse Selbständigkeit beider miteinander vergesellschafteter Erkrankungen anerkannt ist.

M. Basedowii und Akromegalie.

Die Zusammenstellung der Fälle, die in dem jetzt folgenden speziellen Teil erfolgen und sich hauptsächlich auf die Hyperzustände beschränken soll, beginnt zwanglos mit jenen, die auf Erkrankungen der Thyreoidea und Hypophyse zurückzuführen sind, denn diese beiden Blutdrüsen sind am häufigsten gemeinsam erkrankt, geben durch jede nur mögliche Vereinigung ihrer Hyper- und Hypozustände zu den mannigfaltigsten Kombinationen Anlaß und sind in ihren gegenseitigen Beziehungen am genauesten studiert.

Entwicklungsgeschichtlich ist von Interesse, daß beide Organe ehedem echte Drüsen waren und einen Ausführungsgang besaßen, der im Laufe der Stammesgeschichte verkümmert ist. In anatomischer Hinsicht hat schon Virchow[8] auf

---

7. Ref. über berechtigte Indikation für künstlichen Abort. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 1.

8. Nach Magnus Levy Zeitschr. f. klin. Med. 1897, Bd. 33, S, 29.

die Aehnlichkeit des histologischen Aufbaus von Schilddrüse und Hypophyse hingewiesen. Die physiologischen Beziehungen gehen einmal aus den Experimenten hervor, die als erster Rogowitsch[9] anstellte, und die später von vielen Nachuntersuchern bestätigt wurden. Er fand nämlich bei Schilddrüsenexstirpation, die er an Hunden und Katzen vornahm, Veränderungen an der Hypophyse. Diese war weniger in toto vergrößert, vielmehr zeigten allein die Zellen eine Volumzunahme des Protoplasmas, das die Zellkerne auseinanderdrängte und in dem sich Vakuolen zeigten. Dann hat auch die Klinik viel zum Verständnis der wechselseitigen Beziehungen beigetragen. Ueber das Verhalten der Hypophyse bei angeborener Schilddrüsenaplasie oder Hypoplasie — bei Myxoedem — berichten Ponfick[10] und Eichhorst[11]. Ersterer fand bei der Sektion eines 47jährigen Schuhmachers, der an einem in Demenz ausgehenden Myxödem litt und an einer interkurrenten Pneumonie starb, die Schilddrüse infolge entzündlich-degenerativer Vorgänge auf ein Viertel ihrer normalen Größe geschwunden. Ferner war im Vorderlappen der Hypophyse der drüsige Teil bis auf geringe Partien zu Grunde gegangen und nur wertloses Fasergewebe übrig. Eichhorst teilt das Sektionsergebnis eines Falles von Myxödem mit, der offenbar ein Vorstadium des eben beschriebenen darstellt. Die Schilddrüse war geschwunden und an der Hypophyse eine ganze Reihe zeitlich aufeinanderfolgender Vorgänge nebeneinander zu sehen, so daß Eichhorst zu dem Schluß kommt, der Vorderlappen der Hypophyse sei ursprünglich hyperplasiert gewesen und durch neu auftretende entzündliche Reizungen und Bindegewebswucherungen nekrotisiert worden und teilweise in Schrumpfung über-

9. Zieglers Beitr. z. path. Anatomie 188, Bd. 4.

10. Zeitschr. f. klin. Med. 1899.

11. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 124, Heft 3 u. 4.

gegangen. Wäre die Entwicklung nicht vorzeitig abgebrochen, so wäre wohl von der Hypophyse nicht mehr übrig geblieben, als in dem Falle von Ponfick.

Ueber das Verhalten der Schilddrüse bei Hypophysenexstirpation liegen keine Angaben vor, da es nach Biedl[12], der über Cuchings und eigene Versuche aus dem Jahre 1909 berichtet, nicht gelingt, hypophyseoprive Tiere längere Zeit am Leben zu erhalten.

Klinische Symptome, die bei Erkrankung einer Blutdrüse für eine nicht näher zu bezeichnende Alteration der anderen sprechen, gibt es viele.

So fand J. Holmgren[13] in Untersuchungen, die sich auf hyperthyreotische Mädchen erstreckten, daß in 85% der Fälle die körperliche Größe das von ihm selbst an großem Material festgestellte Durchschnittsmaß überstieg, und konnte somit den statistischen Nachweis für die schon oft und immer als auffallend erwähnte Tatsache des Hochwuchses bei Hyperthyreosen erbringen. An diesem von Chvostek[14] als Stigma einer degenerativen Anlage gewerteten Symptom ist in erster Reihe die Hypophyse beteiligt; so sagt Holmgren in der genannten Arbeit: „die Schilddrüse spielt beim Längenwachstum nicht die Rolle eines Solisten; mitbeteiligt sind Hypophyse, Thymus, Geschlechtsdrüsen, Nebennieren.“ Biedl[15] kommt bezüglich des Riesenwuchses, den man ja gewissermaßen als eine ins Pathologische hineinragende Form des Hochwuchses ansehen kann, zu dem Schlusse, daß es sich um die Folgen eines Hyperpituitarismus handelt.

Ferner wäre zu erwähnen die Polyurie, die sich häufig

---

12. Innere Sekretion 1916, Teil 2, S. 116.

13. Ueber das Längenwachstum bei Hyperthyreose, med. Kl. 1910, Nr. 27.

14. L. C. S. 37-38.

15. Inn. Sekretion 1916, Teil II, S. 173.

(nach Sattler[16] in 13,5 % der Fälle) beim Morbus Basedowii findet, und die auf Hyposekretion der Pars intermedia beruhen soll (Bab[17]).

Umgekehrt finden sich bei Akromegalikern häufig Veränderungen der Schilddrüse und Kröpfe (Falta[18]). Lorand[19] geht sogar soweit, daß er die Akromegalie auf Veränderungen von Hypophyse und Schilddrüse zusammen bezieht und zwei Formen unterscheidet, die mit Basedow und mit Myoedem einhergehende.

Bisher ist die enge Verwandtschaft der beiden in Frage kommenden Blutdrüsen in entwicklungsgeschichtlicher, histologischer, pathologisch-anatomischer, physiologischer Hinsicht und der klinischen Symptome der durch sie hervorgerufenen Krankheiten soweit gedacht worden, daß klar wird, wie manche Symptome sich nur durch Mitbeteiligung der anderen Blutdrüse erklären lassen.

Direkt von gemeinsamer Erkrankung sprechen aber mit mehr oder minder großem Vorbehalt die Autoren nur in folgenden Fällen.

Als Erster berichtete Trousseau[20] im Jahre 1860 von einem 14½ Jahre alten Knaben, der während der ersten Zeit seiner Basedowschen Erkrankung innerhalb von 10 Tagen um 4 cm wuchs. Hier ist ein Symptom, der Hochwuchs, das wir so häufig den Morbus Basedowii begleiten sahen, derart ins Uebermaß gesteigert, daß es in den Rahmen eines Nebensymptoms nicht mehr recht hineinpassen will und das Recht auf eine selbständige Stellung hat. Pathogenetisch ist

16. In Graefe-Sämisch, Handb. d. Augenheilk. 1909, Bd. 9.

17. Hypophyse als Regulator der Diurese, Münch. Med. W. 1916, Nr. 48, 49, 50.

18. Erkrankungen d. Blutdrüsen S. 205.

19. Vereinsbeilage d. D. Med. W. 1903, Nr. 24, S. 188.

20. Zitiert nach Sattler.

wohl hauptsächlich die Hypophyse anzuschuldigen, bei der die Hyperfunktion des Vorderlappens zum Riesenwuchs führt, sofern das Wachstum noch nicht abgeschlossen ist, zur Akromegalie bei schon abgeschlossenem Wachstum. Wir könnten also den Fall als Kombination von Basedow und Riesenwuchs bei einem Jugendlichen deuten und hätten neben der Schilddrüsen-Erkrankung der Hypophyse eine selbständige Stellung einzuräumen. Zu dem gleichen Resultat kommt auch Ballet[21], der bei einem 19 jährigen Mädchen neben den Symptomen eines Basedow einen Riesenwuchs sah.

Um reine Akromegalie handelt es sich in den folgenden Fällen. Diénot[22] berichtet von einem Fall von ausgesprochenem Morbus Basedowii, verbunden mit Akromegalie, Polydipsie, Polyurie und Glykosurie. Die Sektion ergab außer einer Herzhypertrophie und einer aufs doppelte vergrößerten Glandula pinealis eine Struma und an Stelle der Hypophyse einen hühnereigroßen Tumor. Ausführlich schildert Lancereaux[23] den Fall einer 40 jährigen, aus belasteter Familie stammenden Frau, die seit der Pubertät an Migräne und Nasenbluten leidend bereits mit 37 Jahren ihre Menses verlor. Um diese Zeit kam mit all seinen typischen Symptomen ein Basedow langsam in Erscheinung. Ziemlich gleichzeitig, in den Anfängen vielleicht eher noch vorausgehend, stellte sich eine Akromegalie ein. Der Fall wurde noch durch eine aus unbekannter Ursache aufgetretene und langsam zunehmende Schwerhörigkeit, sowie durch Auftreten von Zucker und Eiweiß im Harn kompliziert. Einen ähnlichen Fall fand Lanceraux bereits in der Literatur von Henrot de Reims im Jahre 1877 beschrieben. Dieser berichtete von einem 36 jährigen Mann, der seit seiner Pubertätszeit (seit dem 15.

21. Revue Neuro. 1905.

22. Nach Sattler, S. 328.

23. La Semaine Médicale 1895, S. 61.

Lebensjahr) ein progressives Wachstum an Händen, Füßen und Gesichtsschädel warnahm. Gleichzeitig bestand Exophthalmus, Struma, Herzhypertrophie, Polyurie und Glykosurie. Die Sektion zeigte außer zahlreichen Osteophyten an den Knochen und einem großen Herzen eine Struma und an Stelle der Hypophyse einen eigroßen Tumor. Ferner war wie im Falle von Diénot die Zirbeldrüse aufs doppelte vergrößert. Als besonders bemerkenswert hebt Lanceraux hervor, daß Henrot die Fasern und Ganglien des Sympathicus dicker fand, als der Norm entspricht. Auf diesen Befund legt Lanceraux deshalb solchen Wert, weil er ihm eine wegen seiner Tatsächlichkeit hervorragende Stütze für seine Anschauung ist, daß nicht nur die vielfältigen Symptome, wie „Migrains, hémorrhoides, dyspepsie, obésité, glycosurie, albuminorie" der Ausdruck einer „trouble vasotrophique du systéme nerveux" sind, sondern daß letzten Endes auch die Erscheinungen, die wir unter den Bezeichnungen Morbus Basedowii und Akromegalie kennen, als den andern nur koordinierte Symptome zu gelten haben und „font partie de la grande névrose vasotrophique que nous désignons sous le nom d'herpétisme".

Einen weiteren hierher gehörenden Fall veröffentlichte G. R. Murray[24]. Ein 37 Jahre altes Fräulein, das mit 12 Jahren an einer schnell vorübergehenden Schilddrüsenschwellung litt und später zwischen dem 20. und 25. Jahre, als sie geistig überarbeitet war, unter heftigen, besonders nachts auftretenden Schmerzen im Kopf und der linken Regio mastoidea von neuem eine Schilddrüsenschwellung bekam, litt an ausgesprochener Akromegalie. Daneben bestand eine Struma, Tachykardie und die „curious combination" von einer schmalen Lidspalte und einem Exophthalmus mäßigen Gra-

24. Akromegalye with goitre and exophthalmic goitre, The Edinburgh med. Journ. 97, Bd. 1.

des. Außerdem war die linke Lungenspitze tuberkulös verändert; im Urin Zucker. Murray verweist dann noch auf einen von Valat[25] veröffentlichten Fall, der Symptome von Akromegalie und Morbus Basedow bot und einen von ihm selbst kurz vorher publizierten Fall einer 37 Jahre alten Witwe, die eine typische Akromegalie neben einer Tachykardie und Glykosurie hatte, und an einer Phthisis zu Grunde ging. Bei der Sektion fanden sich Hypophyse und Schilddrüse vergrößert; daneben die Thymus persistent und ihr linker Lappen hypertrophiert. A. van Lint[26] berichtet von einer 49jährigen Frau, die seit dem 31. Jahre eine allmählich zunehmende Verdickung der Hände, Füße und des Gesichtes bemerkte; als die Menopause bereits im 38. Lebensjahre eintrat, entwickelte sich eine Struma, während die akromegalen Erscheinungen fortschritten. Auf dem Höhepunkte der Erkrankung fanden sich neben Basedow-Symptomen und Nystagmus eine bitemporale Hämianopsie, Pupillendifferenz, Opticusatrophie und ausgesprochene Akromegalie.

Falta[27] berichtet von 2 Fällen. Der erste betrifft eine 37 Jahre alte Frau, die im 18. Lebensjahre zum ersten Male menstruiert hatte und schon mit 24 Jahren die Regel verlor. Im 31. Lebensjahre begann langsam die eigentliche Erkrankung, die sich während der 15 Jahre lang hinziehenden Beobachtung als eine Kombination einer ausgesprochenen Akromegalie mit einem Morbus Basedow herausstellte. In den beiden letzten Lebensjahren verkleinerte sich der Kropf; die alimentäre Glykosurie und die schon vorher geringe motorische Kraft nahmen weiter ab. Die Obduktion ergab (der Exitus war durch eine Pneumonie erfolgt) einen Tumor der

---

25. British Med. Journ. 96.

26. Ann. et bulletin de la société des sciences méd. et nat. de Bruxelles 1912.

27. Erkrankungen d. Blutdrüsen. 1913, S. 205 u. ff.

Hypophyse von zerfließend weicher Konsistenz und gewöhnlicher Farbe. In Fall 2 handelte es sich um eine Frau, die mit 15 Jahren zum ersten Male menstruierte und mit 21 Jahren in einer normal verlaufenen Geburt ein gesundes Kind gebar. Seitdem blieben die Menses aus. 2 Jahre nach der Entbindung begann die Akromegalie, die in wenigen Jahren zu so entstellenden Veränderungen führte, daß Patientin oft von Bekannten auf der Straße nicht erkannt wurde. Gleichzeitig entwickelte sich unter Tag- und Nachtschweißen ein Exophthalmus; Struma, Zittern, Herzklopfen, Darmstörungen und nervöse Symptome stellten sich ein und führten zur Diagnose eines Morbus Basedowii. In den letzten Jahren entwickelte sich unter starkem Rückgange der Schilddrüsenschwellung eine ausgesprochene Cachexie mit leichten Zeichen eines Myxoedems (polsterartigen Verdickungen an Händen und Supraclaviculargruben). Osteomalazische Veränderungen und Pigmentation an Gesicht, Hals und Händen hatten sich schon vorher bemerkbar gemacht.

In dieser Uebersicht von 12 Fällen sind 4 und zwar die Fälle von Diénot, Henrot, Murray II, Falta I als wahre Komplikationen anzusehen von dem Standpunkte aus, den wir oben als allein maßgebend für ihre Anerkennung skizziert haben; denn außer durch das klinische Bild wird die Diagnose noch durch das Sektionsergebnis gestützt. In sämtlichen Fällen fand sich nämlich neben einer Struma ein Hypophysentumor; in zwei Fällen (Diénot und Henrot) war gleichzeitig auch die Zirbeldrüse angeschwollen, in Murrays Fall fand sich noch eine persistente und hypertrophierte Thymus. Zwar ist auch in einigen anderen Fällen, besonders im Fall Falta II, Murray I, Lanceraux das klinische Bild derart, daß die Annahme einer Komplikation berechtigt erscheint; besonders gewichtig ist in dieser Hinsicht der 2. Fall Faltas, bei dem ziemlich gleichzeitig Akromegalie und Basedow zur Entwicklung kamen, ersterer aber weiter bestand, während der Basedow in ein Myxoedem überging. Hier hatten sich also

weitgehendst beide Erkrankungen voneinander emanzipiert. Aber es fehlt doch der endgültige Beweis, der allein durch den Sektionsbefund erbracht werden kann. Umso bemerkenswerter ist, daß in allen Fällen, die zur Sektion kamen, auch das Ergebnis im Hinblick auf Veränderungen an Schilddrüse und Hypophyse positiv war.

Morbus Basedowii und Osteomalazie.

Ein bei weitem nicht so klargelegtes Gebiet betreten wir, wenn wir uns jetzt den Erkrankungen zuwenden, an denen außer der Schilddrüse die Keimdrüsen beteiligt sind. Die Keimdrüsen sind doppelt zusammengesetzte Drüsen mit einem nach außen hin sezernierenden Teil und einem zweiten dazwischen gelagerten Teil, der innersekretorischen Drüse, die beim Weibe von den Theca-Luteinzellen, beim Manne von den Leydigschen Zwischenzellen gebildet wird; sie sind mesodermalen Ursprungs und haben eine große Aehnlichkeit mit den Zellen der Nebennierenrinde. Die Unabhängigkeit dieser beiden ineinandergeschachtelten Drüsensysteme voneinander ist evident; das eine dient allein der Fortpflanzung, von dem andern ist die Entwicklung und Erhaltung der sogenannten sekundären Geschlechtsmerkmale abhängig. Von Erkrankungen dieses innersekretorischen Teiles der Keimdrüsen, die imstande wären, das geschlechtlich bestimmte Gepräge des Menschen nach der Plus- oder Minusseite hin zu verändern, und gleichzeitig Anspruch auf eine gewisse Selbständigkeit erheben könnten, ist nichts bekannt. Wohl kennen wir Zustände wie den Infantilismus, bei dem eine Hypofunktion der Keimdrüsen vorliegt. Auch kennen wir Erkrankungen, wie die Dystrophia adiposo-genitalis, bei der es unter starker Fettansammlung zu einer Verkümmerung der Generationsorgane und zu allgemeiner Charakterveränderung kommt; aber in dem ersten Falle haben wir es mit dem an-

geborenen Zustand einer konstitutionellen Minderwertigkeit zu tun, und in dem 2. Fall ist die Keimdrüse nicht primär geschädigt, sondern durch die von einer anderen erkrankten Drüse (Hypophyse) zu ihr hinfließenden Impulse in ihrer Tätigkeit gehemmt.

Von einer eigentlich primären Keimdrüsenschädigung ist nur bei der Osteomalazie zu sprechen. Aber auch die Stellung dieser Krankheit als das Resultat einer Keimdrüsenerkrankung ist viel beanstandet worden und es gibt wohl kaum eine Drüse mit innerer Sekretion, mit der man sie nicht in Zusammenhang gebracht hat. Hauptsächlich hat dies seinen Grund darin, daß man außer den pathognomonischen Bildern am Knochen keine mit Sicherheit als spezifisch für diese Erkrankung sich darstellende Veränderung an dem Ovarium oder einer andern Blutdrüse pathologisch-anatomisch hat auffinden können. An eifrigen Versuchen dazu hat es nicht gefehlt. So beschreibt Poppe[28] als Veränderung an Ovarien, die bei der Kastration Osteomalazischer gewonnen wurden, eine vielfach zu Blutextravasaten führende Hyperaemie mit Vermehrung und Erweiterung der Gefäße und eine hyaline Degeneration der Arterien. Diese letztere hält von Velits[29] als charakteristisch für Osteomalazie, während von Winkel die Hyperaemie der Ovarien einfach als Folge einer Retroversio uteri deutet. Schnell[30] fand ebenfalls eine hochgradige hyaline Entartung der Gefäßwände; außerdem fand er als Resultat einer sehr sorgfältig durchgeführten Zählung der Follikel einen auffallenden Mangel an Follikeln gegenüber der Norm und konstatierte beim Messen der Größenverhältnisse des ganzen Organs, daß sich bei seinen Fällen die Größe der Ovarien an der unteren Grenze der

28. Inaug. Diss. 95, Freiburg.

29. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkologie, Bd. 23.

30. dto. Bd. 39.

normalen Werte hielt. Er kommt zu dem Schluß, daß „der höhere Grad der Ovarien-Erkrankung dem höheren Grad der osteomalazischen Erkrankung entspricht", bleibt sich aber wohl bewußt, in der beschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderung nicht einen für Osteomalazie spezifischen Befund erblickt zu haben, sondern nur einen graduell gleichlautenden Ausdruck, der imstande sei, der weiteren Erkenntnis der Osteomalazie einen festen Rückhalt in der Erforschung der Ovarien zu gewähren. Neuerdings konnte Wallart[31] bei einem nichtschwangeren Falle von Osteomalazie eine starke Entwicklung der institiellen Eierstocksdrüse feststellen, wie sie nur bei Gravidität zu beobachten ist. Diesen zahlreichen und vielfach sich nicht entsprechenden Befunden der genannten Autoren steht als gewichtiges Urteil die Ansicht v. Recklinghausens[32] gegenüber, der trotz genauer makroskopischen Untersuchung der weichen Organe das Ergebnis hinsichtlich einer ätiologischen Deutung negativ fand; er betont zum Schluß (S. 519) ausdrücklich: „Offen bekenne ich, aus meinem Beobachtungsmaterial in ätiologischer Beziehung kein namhaftes Moment, kein aufschlußgebendes Argument, welches den gestellten Ansprüchen genügen würde, entnehmen zu können." Zu einem ähnlich pessimistischen Resultat führte ihn das Studium der Literatur. Auch das Resultat anderer Untersucher sei „so unbedeutend, daß fast alle Berichte über den gefundenen Zustand gar kein oder nur ein minimales Detail enthalten".

Die pathologische Anatomie läßt uns also bei der ätiologischen Forschung im Stich. Wenn wir trotzdem die Osteomalazie als Keimdrüsenerkrankung ansehen, so nur deshalb, weil uns die von Fehling inaugurierte Theorie der ovariellen Entstehung am besten fundiert erscheint und keine der

31. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk 08, Bd. 61, S. 581.

32. Rachitis u. Osteomalazie. 1910.

anderen Hypothesen, die die Osteomalazie mit der Schilddrüse (Hoennicke), mit der Hypophyse (Bab), mit den Nebennieren (Bossi), mit den Epithelkörperchen (Erdheim) in Zusammenhang bringt, geeignet ist, ihr den Rang streitig zu machen.

Wir wenden uns nach diesen Vorbemerkungen dem eigentlichen Thema dieses Abschnitts, dem gleichzeitigen Vorkommen von Hyperfunktionszuständen an Schilddrüse und Keimdrüsen zu und werden nicht erwarten dürfen, die Rößleschen Forderungen voll erfüllt zu sehen und Fälle kennen zu lernen, in denen die in vivo gestellte Diagnose nicht so sehr pathologisch-anatomisch erhärtet, als vielmehr auch nach ätiologischer Richtung durch den Nachweis von Veränderungen an den suspekten Blutdrüsen erweitert und gestützt wird.

Einen kurzen, nur der Vollständigkeit wegen hier angeführten Hinweis brachte Révillod[33] auf dem Schweizer Aerztetag in Lausanne. Er spricht bei der Demonstration eines Falles von einer Kombination des Morbus Basedowii mit einer, wie er sich vorsichtig ausdrückt, „Art von Osteomalazie", die er aus einer auffallenden Brüchigkeit der Knochen glaubt erschließen zu können. Er kommt zu dem Schlusse, daß ein gewisser Parallelismus zwischen Schilddrüse und Ovarium zu bestehen scheint: „Ich erinnere nur an die als Folge einer Suractivité fonctionaire der Ovarien aufgefaßte und demnach mit Kastration behandelte Osteomalazie." Latzko[34] demonstrierte 5 Fälle, bei denen Osteomalazie und Morbus Basedowii gemeinsam vorkamen, und bei denen er durchgehends durch Phosphorbehandlung Besserung erzielte. In 3 Fällen schloß sich die Osteomalazie an einen schon bestehenden Basedow an und folgte ihm einmal

33. Korresp. Bl. f. Schw. Aerzte 95, Bd. 25, S. 400.

34. Neurol. Zentralbl. 1910, S. 410.

in 2, einmal in 7 und einmal in 14 Jahren. In den beiden anderen Fällen war die Osteomalazie vom Basedow gefolgt. Für unser Thema haben die bisher angeführten Fälle nur wenig Bedeutung, da keine Sektionsergebnisse vorliegen und die mitgeteilten Krankengeschichten zu kurscrisch gefaßt sind, um sich aus ihnen ein Urteil bilden zu können. Die von Révillod in seinem Falle, wenn auch unter Vorbehalt angenommene Kombination der beiden Erkrankungen erscheint hinfällig und ist durch Chvostek[35] entsprechend zurückgewiesen worden, der in der abnormen Ueberstreckbarkeit der Finger lediglich ein degeneratives Stigma erblickt.

Den ersten genau beobachteten und ausführlich beschriebenen Fall finden wir bei Köppen[36]. Ein 23jähriges Ladenfräulein, das nie geboren hatte, erkrankte mit 18 Jahren an einem Basedow. Im Laufe der folgenden Jahre bildete sich eine Kyphoskoliose aus, auch war die Wirbelsäule auf Druck schmerzhaft und Patientin verlor ihre ehemals schöne Singstimme. Bei der von v.Recklinghausen[37] vorgenommenen Sektion fand sich neben kleinen Arterien, einer Aorta angusta und mangelhaft ausgebildetem äußeren und inneren Genitale ein Status thymico-lymphaticus und die Thyreoidea (keine mikroskopischen Angaben) vergrößert. Besonders auffallend aber war bei dem sonst normal gestalteten Sympathicus die Größe des Ganglium supremum beiderseits. Die Knochen ließen sich wie faules Holz schneiden. Ihre Rinde erschien infolge der weiten und dicht beieinander stehenden Haverschen Kanäle sehr blutreich und hatte zahlreiche Exostosen und in die Markhöhle hineinreichende Enostosen. Von den uns besonders interessierenden Eierstöcken wird nur das Vorhandensein einer eigroßen Cyste im linken Ovarium er-

35. M. Basedowii u. d. Hyperthyreosen 1917, S. 173.

36. Köppen, Neurol. Zentralbl. 1892, S. 219.

37. Festschrift f. Virchow 1891.

wähnt. Ein zweiter Fall (veröffentlicht von Hönnicke[38]) betrifft einen 47jähr. Handarbeiter, der bis zum 39. Lebensjahre völlig gesund war und damals unter Zittern und Herzklopfen erkrankte. 4 Jahre darauf bekam er einen starken Hals, sehr große hervorstehende Augen und hatte zur gleichen Zeit eine große Schwäche in den Füßen und Beschwerden, die als rheumatische gedeutet wurden. Die klinische Untersuchung ergab bei dem sehr abgemagerten, blaß aussehenden und äußerst reizbaren Patienten, der sich gegenüber seiner Umgebung durch aggressives Verhalten unsozial zeigte, auch an Halluzinationen litt, einen schweren Morbus Basedowii. Ferner zeigten sich eine Klyphoskoliose mäßigen Grades und o-förmig gekrümmte Beine; während die rheumatischen Beschwerden nur anfangs bestanden, nahmen die Erscheinungen von Seiten des Herzens und die Muskelschwäche so zu, daß Patient zu körperlichen Leistungen unfähig wurde. Bei der Sektion überraschten die nach der klinischn Beobachtung kaum erwarteten hochgradigen Veränderungen der Knochen. Sie ließen sich wie faules Holz schneiden, die schwächeren von ihnen brachen, ohne daß es knackte. Der starke Abbau der Knochensubstanz konnte am Schädel und Femur schon makroskopisch an der dünnen Corticalis und der reichlich entwickelten Spongiosa erkannt werden. Von Veränderungen an den übrigen Organen werden nur Herzdilatation und Struma erwähnt. Einen als Torso anmutenden hierhergehörenden Fall, von dem Verfasser lediglich das Vorhandensein eines Basedow bekannt war, veröffentlichte Hämig[39]. Er fand eine diffuse knotige Colloidstruma mit einigen Verkalkungen, das Herz hypertrophiert und dilatiert, allgemeine Oedeme, Stauungsorgane und leichten Ikterus.

---

38. Sammlung zwangl. Abhandl. aus dem Gebiet d. Nerven- und Geisteskrankh. 1905, Heft 4-5.

39. Arch. f. klin. Chirurg. 1897, Bd. 55.

Außerdem waren gewissermaßen als Nebenbefund an den Knochen typische osteomalazische Veränderungen vorhanden. Von den außer der Schilddrüse noch untersuchten Blutdrüsen war die Hypophyse 1,4 cm breit, 1,0 cm lang. Das rechte Ovarium enthielt einen 1,5 cm breiten zystischen Follikel und außerdem einige kleinere Corpora fibrosa. Das linke Ovarium ein älteres Corpus luteum, kleine Follikel und Corpora fibrosa. Möbius[40] berichtet von einer 50jährigen Frau, die als Kind Masern und Pneumonie durchgemacht, viermal geboren und einmal im dritten Monat abortiert hatte. Mit 44 Jahren wurde sie wegen eines Polypen am Uterus operiert. Ein Jahr darauf setzte ganz plötzlich nach einem heftigen Schrecken die eigentliche Erkrankung unter starkem Herzklopfen ein und entwickelte sich zu einem Basedow. Bereits 1½ Jahre zuvor (nach der letzten Entbindung) hatten sich Schmerzen im Rücken, in den Beckenknochen und an den Rippen bemerkbar gemacht. Sie bekam einen auffallend wiegenden watschelnden Gang und wurde auch um ½ cm kleiner. „Die Kleider seien ihr allmählich zu lang geworden." Klinisch schien die Diagnose Osteomalazie gesichert. Endlich erwähnen Tolot et Sarvonat[41] den Fall einer 52jährigen Frau, die seit dem 13. Lebensjahr immer regelmäßig, aber eher zu stark als zu schwach menstruiert hatte, und bei der seit 3 Jahren die Menses auffallend stark wurden. Mit 20 Jahren Halsschwellung, Herzpalpitationen. Mit 36 Jahren weitere Schwellung des Halses, die im Rhythmus den Menses folgte und stärkere Herzbeschwerden. Vor 2 Monaten bekam sie plötzlich unter Gürtelschmerzen und einem Steifwerden der Beine einen Gibbus. Das Aussehen der kleinen, etwas blassen Frau war durch die Kyphose, den nach vorn überneigenden Thorax und das auf die Brust hängende Kinn sehr verunstaltet. An Basedow-Symptomen waren die

40. Inaug. Diss. Göttingen 99.

41. Revue de Méd. 1906, S. 445.

glänzenden, bisweilen etwas vorstehenden Augen, der Fingertremor, die Tachycardie und gehäufte Durchfälle bemerkbar. Es fand sich aber, wie die Autoren als besonders wichtig hervorheben, die Schilddrüse in normaler Größe. Die Sektion deckte die Ursache dieses auffallenden Befundes auf; es fand sich nämlich retrosternal gelegen eine zweifaustgroße Struma. Die Ovarien waren atrophisch, weißlich, sklerosiert, wie sichs für das Alter gehört. Die Knochen schneiden sich wie bei den übrigen Fällen sehr leicht. Die Substanzia spongiose ist röter als normal, die Knochenbälkchen sind auffallend dünn. „Tous ces charactères suffisent à affirmer la présence d'osteomalacie typique."

Wenn wir die erwähnten Fälle nach den als Richtlinie dieser Arbeit dienenden strengen Gesichtspunkten sichten, so müssen wir bekennen, daß ihnen keiner genügt. Denn wie nach den einleitenden Bemerkungen nicht anders zu erwarten, findet sich bei keinem irgend ein für Osteomalazie spezifischer Befund an irgend einer Blutdrüse. In allen Fällen aber ist der Basedow durch Vorhandensein einer mehr oder minder typischen Struma gesichert. Auch an dem Bestehen der osteomalazischen Aenderungen ist nach dem klinischen Befund und den in einer Reihe von Fällen bekannt gewordenen pathologisch-anatomischen Veränderungen am Knochensystem nicht zu zweifeln. In welchem Verhältnis aber stehen sie zu der Schilddrüsenerkrankung?

Keiner der Autoren ist geneigt, dem Zusammentreffen der beiden Erkrankungen einen bloß zufälligen Charakter zu geben, ihr Auftreten und ihre Entwicklung damit als selbständig und unabhängig voneinander anzuerkennen. Hönnicke war gerade der beobachtete Fall, der Anlaß, um auf ihm bauend neue Anschauungen über das Wesen der Osteomalazie zu entwickeln. Diese gipfeln darin, daß die Osteomalazie, ebenso wie der Tremor und die Tachycardie beim Morbus Basedow, thyreogenen Ursprungs sei. Eine Hyper- oder Dysthyreosis führe zu einer starken Phosphorelimi-

nation der Organe und komme nun noch der in gleichem Sinne wirkende Einfluß der Ovarien während der Gravidität und der physiologische Materialverbrauch der Frucht hinzu, so würden die Störungen einen so hohen Grad annehmen, daß das Krankheitsbild der Osteomalazie resultiere. Ihre Stütze erhält diese Theorie, durch das an die gleichen geographischen Distrikte gebundene, endemische Auftreten von Kropf und Osteomalazie. Hiermit sind also Morbus Basedowii und Osteomalazie in äußerst nahe Beziehungen gebracht, beide koordiniert als die Folgen einer nur wohl nach verschiedenen Richtungen hin orientierten Hyper- bezw. Dysfunktion der Thyreoidea. So sagt Hönnicke geradezu: „Osteomalazie und Morbus Basedowii sind zwei Erkrankungen desselben Organs," nämlich der Thyreoidea, räumt allerdings für das Zustandekommen der Osteomalazie den Eierstöcken soviel Platz ein, als ihre „physiologische Funktion dasjenige accidentelle schädigende Moment" darstelle, „welches an Bedeutung alle andern in den Schatten stellt". Diese Ansicht ist nicht unwidersprochen geblieben.

Mit besonderem Nachdruck tritt Bossi[42] der Behauptung von der gleichen geographischen Ausbreitung von Kropf und Osteomalazie entgegen. So ist nach seinen Erfahrungen in der Gegend von Piemont und der Lombardei, wo Osteomalazie herrscht, Kropf nicht zu Hause, während umgekehrt im Bergamaskischen, einer bekannten Kropfgegend, Osteomalazie selten sei, sodaß man also eher geneigt wäre anzunehmen, daß der Genius loci ein anderer für Kropf, ein anderer für Osteomalazie sei. Auch Neu[43], der als Privatdozent in Heidelberg tätig, einen durch Pituitrin günstig beeinflußten Fall von Osteomalazie veröffentlicht, setzt sich durch seine Bemerkung „die Osteomalazie ist hier zu Lande

42. Arch. f. Gynäkologie 07, Bd. 83, S. 505.

43. Zentralbl. f, Gynäkologie 1911, Nr, 35, S. 123.

eine seltene Erkrankung" in direkten Gegensatz zu Hönnicke, der als zu den bekanntesten Osteomalazie-Gegenden gehörig, auch die Gegend von Heidelberg erwähnt, deren Ruf als Kropfherd unbestritten ist. Mehr Wert als all diesen voneinander abweichenden, weil statistisch ungenügend erfaßten Tatsachen kommt dem weiteren Einwand Bossis zu, der sich darauf stützt, daß in keinem, auch dem schwersten Fall von Osteomalazie ein Kropf nachweisbar war, und andererseits eine große Anzahl von Kröpfen durch das Hinzutreten von Schwangerschaft ausgezeichnet war, ohne daß sich eine Osteomalazie hinzugesellt hat. Tolot et Sarvonat schließen sich im wesentlichen Hönnicke an.

Einen ganz anderen Standpunkt vertreten dagegen Röcklinghausen-Köppen. Sie gingen nicht vom klinischen Gesichtspunkt an die Frage heran, der, wie wir gesehen haben, durch die Zufälligkeit des aus ganz dunklen Gründen bunt zusammengewürfelten Materals leicht zu einseitigen Schlüssen verleitet, sondern näherten sich dem Problem auf der festgefügten Straße der pathologischen Anatomie. Die starken Kongestionen, unter denen der Knochenumbau einhergeht, die weiten Haversschen Kanäle, die dem Knochen ein so viel röteres Aussehen verleihen, dienten ihnen als Angelpunkt. Sie sahen darin die Folge ähnlicher vasomotorischer Erregungen, wie sie zum Zustandekommen von Struma, Exophthalmus und Herzhypertrophie beim Morbus Basedowii zu fordern wären und verlegen bloß den Angriffspunkt aus zentralen Regionen in die Nervenmuskelapparate der Wandungen der peripheren Gefäße. Daß es unter dem Einflusse einer so zustande gekommenen starken Blutstauung in den Knochen und unter Wirkung vermehrter Kohlensäure oder Milchsäure zur Auflösung der Kalksalze kommt, war eine Anschauung, die auch schon vorher von Rindfleisch und Fehling[44] ver-

44. Arch. f. Gynäkologie 1891, Bd. 39.

treten war. Dieser sah in der Blutfülle das Resultat „einer krankhaften Tätigkeit der Ovarien", bei der es „reflektorisch auf den Sympathicus-Bahnen zu einer krankhaften Reizung der Vasodilatatoren kommt," und prägte den Satz, „daß die Osteomalazie demnach eine Trophoneurose der Knochen sei". Weiterhin schloß er, daß „eine gewisse Aehnlichkeit mit der Erkrankung des Gefäßsystems bei Struma und beim Morbus Basedowii nicht zu verkennen" sei. Diese Aehnlichkeit gewinnt noch an Stärke, wenn wir die Pathogenese des Basedow betrachten, wie sie neuerdings von O s w a l d[45] vorgetragen wird. Ein gesteigerter Erregungszustand des Sympathicus bringt nach ihm den ganzen Ablauf der Erkrankung ins Rollen. Er führt zu der Ausschüttung von Thyreoideasekret, das seinerseits die Eigenschaft einer tonussteigernden Wirkung auf den Sympathicus ausübt, sodaß ein Circulus vitiosus entsteht. Die Thyreoidea spielt dabei nach Oswald die Rolle eines Multiplikators. Wir hätten es demnach bei beiden Erkrankungen mit Sympathicusneurosen zu tun, die durch innere Sekretion das eine Mal überhaupt erst ausgelöst (Osteomalazie), das andere Mal gesteigert (Basedow) würden. Daß auch bei der Osteomalazie (bekannt eigentlich nur als Knochenerkrankung) nervöse Symptome eine große Rolle spielen, kommt in unseren Fällen nicht so klar zum Ausdruck, da sie naturgemäß mehr auf Rechnung des Basedow gesetzt werden, in dessen typischem Verlauf sie nicht fehlen dürfen. Aber nach Hönnicke[46] gehören auch zum Krankheitsbild der Osteomalazie Kongestionen, Tremor, Herzklopfen, Durchfälle etc., Symptome, die Hönnicke als thyreogen bezeichnet, um damit das ätiologische Moment festzuhalten. Auch machen nach Hönnicke „eine nicht geringe Zahl der Kranken nicht den Eindruck psychisch

45. Münch. Med. Wochenschr. 1915, Nr. 27.

46. A. a. O., S. 51.

gesunder Menschen". Wir deuten wohl besser all diese Erscheinungen als Ausdruck einer nervösen Erkrankung, zu der hin sich aus verschiedenen Richtungen her sowohl der Morbus Basedow wie die Osteomalazie entwickeln.

Mit dieser Auffassung würde der Osteomalazie ihre Selbständigkeit gegenüber dem Basedow gerettet werden. Sie würde nicht mehr zur bloßen Begleiterscheinung einer Schilddrüsenerkrankung herabsinken. Auf diese Ansicht gestützt können wir bei einigen unserer Fälle (Recklnghausen-Köppe, Hönnicke, Tolot et Sarvonat) von einer wahren Kombination zweier an und für sich selbständiger Erkrankungen sprechen, auch wenn uns wenigstens zur Zeit noch die pathologische Anatomie im Stich läßt, soweit es sich um die für Osteomalazie beweisenden Merkmale an inneren Drüsen handelt.

Osteomalazie und Tetanie.

Wir wenden uns nun der Kombination der Osteomalazie mit einer Krankheit, der Tetanie zu, die schon an und für sich selten ist, deren Auftreten im Verein mit der Osteomalazie aber geeignet ist, auf diese von einer anderen Seite her ein klärendes Licht zu werfen. Die Tetanie wird jetzt allgemein aufgefaßt als das Resultat einer ungenügenden Funktion der Epithelkörper. In der Literatur findet sich neben kurzen Hinweisen über das gemeinsame Vorkommen von Osteomalazie und Tetanie beim gleichen Individuum (Hecker[47] und Weber[48]) ein ausführlich mitgeteilter Fall bei Beckmann und Freund[49], die gemeinsam vom Standpunkt des Chirurgen und des Internisten aus über ein „gewiß seltenes Syndrom" berichten. Die 30jährige Frau war, obwohl seit

47. Diskussionsbem. Münch. med. Woch. 1906, S. 2225.

48. Münch. med. Woch. 1908, 1608.

49. Deutsches Arch. f. Klin. Med. 03, Bd. 76, S. 1, S. 10.

zehn Jahren verheiratet, nie gravide. Als Kind an Blattern und Diphtherie erkrankt, menstruierte sie zur Zeit und regelmäßig, aber stets mit Beschwerden und verlor bereits mit 29 Jahren ihre Regel. Schon zwei Jahre zuvor hatte die eigentliche Erkrankung mit Stechen in den Oberschenkeln eingesetzt, das zuerst wenig beachtet wurde, im Laufe des nächsten Jahres aber so an Stärke zunahm, daß oft ein Gefühl bestand, „als ob die Knochen gebrochen würden". Die Schmerzen ergriffen allmählich den ganzen Körper und ermöglichten schließlich das Gehen nur noch am Rollstuhl. Wegen einer Femurfraktur, die sich auch durch wochenlange Ruhigstellung nicht konsolidieren wollte, kam die durch starke Skelettdeformitäten verunstaltete Frau ins Krankenhaus. Hier wurde nun ein fünf Minuten lang dauernder, spontan aufgetretener, typischer Tetaniekrampf der oberen Extremitäten beobachtet, dem auch schon ein halbes Jahr zuvor ein ganz ähnlich verlaufender vorhergegangen sein soll und der sich dieses Mal durch Druck auf den Sulcus bicipitalis internus leicht auslösen ließ. Facialisphänomen sehr stark. Nach 14 Tagen wiederholte sich der Anfall; allmählich aber besserte sich der Zustand und zwar, was bemerkenswert ist, scheinen ziemlich gleichzeitig die Tetanieanfälle aufgehört und die Knochenschmerzen nachgelassen zu haben.

Einen wesentlich schwereren Fall hatte vorher schon Bazicek[50] veröffentlicht. Es handelte sich um eine 39 Jahre alte Frau eines Schuhmachermeisters aus Wien, die stets gesund gewesen war und sich durch große Fertilität auszeichnete. Sie gebar 10 mal, verlor 4 Kinder im Alter von 8 Wochen bis 3 Monaten durch ihr unbekannte Krankheiten und brachte eins tot zur Welt. Im 36. Lebensjahre erkrankte sie mit leichten, wenig beachteten Knieschmerzen, die sich bald unter Hinzutreten von Schmerzen in Kreuz und Hüfte

50. Wiener klin. Woch. 94, S. 908.

verschlimmerten, zeitweilige Bettlägerigkeit notwendig machten und schließlich außer Bett de Zuhilfenahme von Krücken erforderten. In diese Zeit fielen drei Geburten, nach denen jedesmal eine Besserung des Zustandes eintrat, um bald wieder einer Verschlimmerung Platz zu machen. So war es auch bei der nächsten Gravidität; deswegen suchte sie im sechsten Monat das Krankenhaus auf. Hier traten nun wiederholt tetanische Krämpfe in den Armen auf und zwar jedesmal beim Versuch sich aufzurichten. Facialis und Radialis mechanisch überregbar, Trousseau sehr leicht auszulösen. Die Beendigung der Gravidität durch Sectio Caesarea zeigte sich zunächst ohne Einfluß auf die Tetanie, erst nach 4 Wochen ließen die Symptome an Stärke nach.

In keinem der beiden Fälle ist nach dem klinischen Bild zu bezweifeln, daß Osteomalazie und Tetanie vorlagen. Der zweite Fall zeichnet sich von dem ersten einmal durch die stärkere Ausbildung seiner Symptome aus — durch die häufigeren und stark auftretenden Tetanieanfälle, die größeren Deformitäten am Skelett — und dann auch dadurch, daß er die fast als typisch zu bezeichnende Fertilität der Osteomalazischen besaß, wohingegen im Fall 1 die Frau niemals gravide war (Schuld des Maritus?). In beiden Fällen war die Osteomalazie der Tetanie um Vieles vorhergegangen. Die geringe Erfahrung, die der Einzelne bei der Seltenheit dieser Kombination besitzt, bringt es mit sich, daß die Autoren bei der Frage, ob und in welchem Abhängigkeitsverhältnis die beiden Erkrankungen zu einander stehen, sehr vorsichtig sind. So meint Freund, daß „die Osteomalazie zumindest eine Disposition zur Entstehung der Tetanie" abgebe, aber „welcher Art dieser Kausalnexus ist, entzieht sich derzeit noch vollständig der Beurteilung". Auch Bazicek bringt die Tetanie seines Falles in einen nicht näher umschriebenen Zusammenhang mit der Osteomalazie und zwar vornehmlich deshalb, weil er sie mit ihrem allmählichen Abklingen schwin-

den sah. Die Tetanie in eine Verbindung zu bringen mit der Gravidität, die z. B. v. Frankl-Hochwart öfters direkt als Ursache bezeichnen konnte, dagegen verwahrt er sich, weil die Beendigung der Gravidität nicht auch gleich die Krampfanfälle zum Aufhören brachte. Mir scheint dies indes nicht hinreichend begründet; denn der Erfolg irgend eines Eingriffes ist nicht zu bestreiten, auch wenn bis zum Eintreten des Effektes längere Zeit verstreicht, und hier waren doch auch nach dem Autor innerhalb vier Wochen post operationem die tetanischen Symptome stark zurückgegangen. Auch war offenbar mit dem gleichen Abstande — denn die beiden Erkrankungen besserten sich gleichzeitig — die Osteomalazie zurückgegangen, deren günstige Beeinflussung durch die Kastration unbestritten ist. Wie soll also in diesem Falle entschieden werden, ob die Tetanie in Verbindung mit der Schwangerschaft entstand und zurückging, weil diese beendet wurde, oder ob sie in Zusammenhang mit der Osteomalazie zu bringen ist und mit deren Schwinden sich besserte? Vielleicht aber besteht weder nach der einen noch nach der anderen Richtung hin ein Zusammenhang, vielleicht ist bloß zu Gravidität und zu Osteomalazie ganz zufällig die Tetanie hinzugetreten und zwar unter den uns zur Zeit noch ganz unbekannten Bedingungen, die Wien zu einem endemischen Herd für Tetanie und die Schuhmacher zu der am häufigsten befallenen Menschengruppe machen (Eppinger[51]).

Die beiden Fälle sind demnach wenig geeignet, unser Verständnis für den inneren Zusammenhang von Osteomalazie mit Tetanie zu fördern. Trotz der geringen Ausbeute aber, die die Literatur gibt und die uns leicht in die Annahme verlocken könnte, daß ein so seltenes, nur zweimal beschriebenes Zusammentreffen lediglich dem blind waltenden Zufall seine Entstehung verdankt und trotz fehlender Angaben über

51. Im Handbuch Kraus-Brugsch.

Veränderungen an den Blutdrüsen müssen wir doch der Kombination eine aus inneren, fast gesetzmäßigen Gründen abzuleitende Bedeutung beimessen. Auf die hierfür maßgebenden Gründe hat Erdheim[52] hingewiesen. Er fand nämlich, ausgehend von der Beobachtung, daß bei Ratten, wenige Tage, nachdem ihnen die Epithelkörper exstirpiert waren, infolge mangelhafter Dentinverkalkung eine auffallende Brüchigkeit der Nagezähne eintrat, bei den zur Obduktion gelangenden Osteomalazischen in 5 Fällen Vergrößerungen an den Epithelkörpern, die bis auf das Vierfache ihres eigenen Volumens angewachsen, aber niemals gleichmäßig, sondern bloß vereinzelt vergrößert waren. Diese Tatsache deutet Erdheim nicht in dem Sinne, daß er glaubt, in der Hypertrophie der Epithelkörper auch die Ursache der Osteomalazie vor sich zu haben, sondern er meint nur, daß in der Pathogenese der Osteomalazie den Epithelkörpern eine keineswegs geringe Rolle zufalle. Analog zu der Aufgabe, durch deren Nichterfüllung die Epithelkörper die Entstehung der Tetanie verschulden, stellt Erdheim sich vor, daß sie durch Beseitigung der z. B. in den Ovarien gebildeten Gifte übermäßig in Anspruch genommen würden, hypertrophierten und die Krankheit zum Ausbruch komme, wenn die Entgiftungsfunktion insuffizient würde. Diese Entgiftungstheorie also würde Tetanie und Osteomalazie in die gleiche Abhängigkeit von der Funktionsstärke der Epithelkörper setzen und sie nur insofern unterschiedlich machen, als die Tetanie der ungehemmten Tätigkeit normaler Stoffwechselgifte zuzuschreiben wäre, während die Osteomalazie und damit fußt diese Theorie auf der Fehlingschen, auf der pathologischen und nicht neutralisierten Giftbildung der Ovarien beruhen würde.

Noch nach einer anderen Richtung hin macht sich die

52. Sitzungsbericht d. kais. Akademie zu Wien 1907.

beherrschende Wirkung der Epithelkörper auf die beiden uns hier interessierenden Krankheitsbilder bemerkbar. Die Epithelkörper üben nämlich eine Kontrolle über den Kalkstoffwechsel aus in dem Sinne, daß sie zwischen Resorption und Assimilation des Kalkes einerseits und der Ausscheidung des Kalkes anderseits das richtige Gleichgewicht erhalten. Bei ihrer Entfernung steigt die Exkretion und die Resorption und Assimilation werden ungenügend: der Organismus wird kalkarm. Die Kalkverarmung hat zu den Störungen im Knochenumbau bei der Osteomalazie Beziehungen, die keiner weiteren Erörterung bedürfen. Auch zur Tetanie sind sie enge; die Muskelerregbarkeit hängt, wie wir durch die Versuche Loebs wissen, von der Konzentration der Ca-Ionen ab, die sich auf einer ganz bestimmten Höhe halten, soll die normale Erregbarkeit der Muskeln garantiert sein. Experimentell erzeugte Loeb dadurch Krämpfe, daß er durch Einführung von Oxalatsalzen Calcium band und damit die Konzentration der Ca-Ionen verminderte. Es ist nicht schwer, sich die gleiche Wirkung vorzustellen, wenn die Kalkverarmung durch Wegfall der regulierenden Tätigkeit der Epithelkörper herbeigeführt wird.

Dieser Erörterung wäre noch folgende Bemerkung hinzuzufügen. Es wird von klinischer Seite immer wieder auf das häufige Zusammentreffen tetanischer Zustände mit Rachitis hingewiesen, einer Erkrankung, die eine große Aehnlichkeit mit der Osteomalazie hat. Die Pathologen gehen sogar so weit, daß sie erklären, „es sei die feste Schranke zwischen Rachitis und Osteomalazie zu beseitigen“ (v. Recklinghausen[53]). Auch Schmorl[54] meint, „daß rein morphologisch betrachtet Oste-

53. Rach. u. Osteom. Jena 1910, S. 522.

54. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 4, S. 444.

omalazie und Rachitis identische Krankheiten sind", freilich ginge es nicht an, „aus dieser morphologischen Identität eine vollständige Wesensgleichheit abzuleiten.

Es ist also mehr als fraglich, ob wir in der Kombination Osteomalazie und Tetanie das Resultat zweier selbständiger Erkrankungen vor uns haben; das gemeinsame Abklingen der Symptome in den beiden bekannt gewordenen Fällen, wie auch die engen Beziehungen beider Erkrankungen zu den Epithelkörpern sprechen dafür, daß eine funktionelle Störung im Körperhaushalt (mangelhafte Entgiftungstätigkeit oder zur Kalkverarmung führende Funktionsschwäche der Epithelkörper) vorliegt, die sich im gemeinsamen Auftreten von Krämpfen und Knochenweichheit äußert.

Morbus Basedowii und Morbus Addisonii.

Gleichzeitige selbständige Erkrankungen von Schilddrüse und Nebennieren sind selten. Die Kombination von Basedow und Addison ist sicherlich viel öfter diagnostiziert worden, als bei richtiger Wertung der leitenden Symptome angängig ist. Eine in die Augen springende, besonders nuancierte Hautverfärbung genügte oft schon den Autoren, einen Morbus Addisonii anzunehmen, obwohl dies eine, wenn auch sehr auffallende Symptom für sich allein höchstens den Schluß auf eine Mitbeteiligung des chromaffinen Systemes rechtfertigt, dessen Beziehung zur Hautpigmentation als gesichert gelten kann. Gerade der Morbus Basedowii, in dessen Verlauf ja kaum ein Organ unbeteiligt bleibt, zeichnet sich durch die häufigen Hautpigmentierungen aus, die nach Sattler in 18% der Fälle von M. B. sich finden. Die Verfärbung ähnelt oft der für Addison charakteristischen, wenn auch nach Sattler[55] „die Schleimhäute zum Unterschied von der

55. Im Handb. Graefe-Sämisch, S. 284.

Addisonschen Krankheit in der Regel von der Pigmentierung verschont bleiben". Als charakteristisch für viele derartige Fälle mögen folgende angeführt sein: Oppenheim[56] sah in einem Fall von M. Basedowii, der mit voll ausgesprochenen Symptomen zehn Jahre lang bestand, eine dunkel- bis schwarzbrauene Pigmentierung am Scrotum, den unteren Extremitäten und, was besonders hervorgehoben zu werden verdient, auch an den Schleimhäuten der Oberlippe und der oberen Lider auftreten und konstatierte daneben noch eine Adynamie. Eulenburg[57] beobachtete Wochen hindurch eine 26jährige, sehr schwächlich und grazil gebaute Frau, bei der sich nach einer schweren seelischen Aufregung ziemlich akut ein schwerer M. Basedowii entwickelte und bei der die „mulattenartige Gesichts- und Hautfärbung auffiel"; auch auf den Schleimhäuten der Mundhöhle, besonders am Zungenrand und an den vorderen Gaumenbögen, sah er „dunkelbläuliche, scharf von der Umgebung abstechende Flecke". Hirschlaff[58] veröffentlicht den Fall eines 21jährigen Mädchens, das innerhalb von fünf Monaten an einem ganz akut entstandenen M. Basedowii zu Grunde ging. Gleichzeitig mit seiner Entwicklung nahm die Haut einen mulattenartigen Farbenton an. Von der Sektion interessiert uns hier nur der Befund an den Nebennieren; diese waren normal groß, hatten aber eine auffallend rote Oberfläche, an der die normale, gelbliche Pigmentation der Rinde ebensowenig zu sehen war wie auf dem Durchschnitt. Die Marksubstanz war normal. Moutard-Martin et Mallloizel[59] bemerkten im Anschluß an ein Exanthem, das sich bei einer 26jährigen Frau nach dem zweiten Abort einstellte, neben einer Schwäche der unteren Extremitäten ein gleichzeitiges Auftreten von

56. Münch. med. Woch. 1887, Nr. 52, S. 1037.
57. Berl. Klin. Woch. 1889, Nr. 1, S. 3.
58. Zeitschr. f. klin. Med. 1899, Bd. 36, S. 200.
59. Gaz. des Hôpit. 1903, S. 1431.

dunklem Hautpigment und einer Halsschwellung, die einen Morbus Basedowii einleitete.

In all diesen Fällen also deuten die Verfasser mit mehr oder minder großer Vorsicht die Hauptpigmentierung als ein Symptom, das zur Annahme eines gleichzeitig bestehenden Addison berechtige. Oppenheim allein korrigiert seine Anschauung über den mitgeteilten Fall später dahin (nach Sattler), „daß er nach seinen weiteren Erfahrungen auch bei so erheblicher Pigmentierung und Mitbeteiligung von Schleimhäuten an der Annahme eines unkomplizierten M. Basedowii festhalten zu dürfen glaube". Die Gleichzeitigkeit im Auftreten der Symptome spricht auch bei den andern veröffentlichten Fällen gegen die Selbständigkeit der Nebennierenaffektion und läßt diese lediglich als ein Begleitsymptom erscheinen, wie es so viele in der Gefolgschaft des M. Basedowii gibt.

Nur eigentlich der von Rössle[60] veröffentlichte Fall hat Berechtigung, als eine wahre Kombination der beiden Erkrankungen angesehen zu werden. Eine 40 Jahre alte Frau, die 5mal geboren hatte und einige Jahre vor ihrem Tode wegen eines umfangreichen Ovarialtumors einseitig kastriert war, erkrankte unter Erbrechen und Verstopfung, nachdem schon drei Monate zuvor die Menses zessiert hatten und kam innerhalb eines halben Jahres ad exitum. In dieser kurzen Zeit hatte sich ein Morbus Basedowii mit fast sämtlichen typischen Symptomen (nur die Struma fehlte) entwickelt, außerdem bestanden Erscheinungen (Bronzefärbung der Haut, Pigmentflecke der Mundschleimhaut, große Muskelschwäche), die für M. Addisonii sprachen. Bei der Sektion wurde neben einem Status thymico-lymphaticus eine Hyperplasie von Hypophyse und Thyreoidea (Basedowstruma) festgestellt und folgender Befund an den Nebennieren erhoben: starke Granularatrophie der nur leicht gelblich gefärbten und bis auf

60. Verh. d. deutsch. path. Ges. 1914.

einen schmalen Teil erhaltenen Rinde, in der tiefe Einziehungen und derbes Gewebe sich neben hypertrophischen Teilen finden. Mark auffallend blutreich, beide Organe in toto verkleinert.

Als sichere Tatsache kann gelten, daß der M. Addisonii auf einem mehr oder minder vollständigen Ausfall der Nebennierenfunktionen beruht. Wenig aufgeklärt aber ist der Anteil, den ein jeder der beiden Drüsenteile am Zustandekommen der Krankheit hat. Nach Rössles Urteil spräche die von ihm mitgeteilte Beobachtung für diejenigen, die dem Ausfall der Rindenfunktion die größere Bedeutung beimäßen. Als weiterhin interessantes und für unsere Arbeit wesentliches Ergebnis ist Rössles Feststellung, daß ein vollentwickelter Basedow und ein vollentwickelter Addison ungehindert nebeneinander bestehen können. Aus der ganzen Fülle der in der Literatur vorhandenen Kasuistik über kombiniertes Vorkommen von M. Basedowii und M. Addisonii ragt dieser Fall hervor. Alle anderen haben das gemeinsam, daß neben dem Bestehen des Basedow allein aus den klinischen Symptomen auch auf das gleichzeitige Bestehen eines Morbus Addisonii geschlossen wird. Nur über einen Fall, den Hirschlaffs, liegt ein Sektionsbefund vor, der an den Nebennieren höchstens das Vorhandensein einer stärkeren Hyperämie feststellt, aber nicht im ätiologischen Sinne verwertet werden kann.

Ein Beweis steht also für alle diese Fälle aus. Man kann höchstens sagen, die Nebennieren sind infolge des Bestehens des Basedow mitaffiziert und veranlassen die Symptome eines M. Addisonii; aber diese Erscheinungen stehen in völliger Abhängigkeit vom M. Basedowii, schwinden und steigen mit seinem Intensitätsgrade und offenbaren damit, daß sie nicht anders aufzufassen sind als z. B. Tachykardien bei Fieber, d. h. als Funktionsstörungen, die mit Aufhören der veranlassenden Ursache schwinden. Von einer wirklichen Er-

krankung zu sprechen haben wir erst dann das Recht, wenn diese Funktionsstörung die sie ins Leben gerufene Ursache überdauert, wenn sie sich selbständig gemacht hat. Bei Betrachtung des Falles Rössle können wir uns eben dieses Eindrucks nicht erwehren. Die hochgradigen Veränderungen sowohl an der Schilddrüse wie an den Nebennieren sprechen für eine Selbständigkeit, und jede Blutdrüse in ihrem veränderten Zustande für sich betrachtet ist geeignet, einem Krankheitskomplex als Erklärung zu dienen. Wir haben hier also eine echte Komplikation vor uns, ohne daß es indes möglich ist, ein einigermaßen sicheres Urteil darüber abzugeben, ob es sich im vorliegenden Falle um ein bloß zufälliges Zusammentreffen zweier Erkrankungen in demselben Organismus handelt oder ob doch wenigstens zunächst ein innerer Zusammenhang bestand.

Morbus Basedowii und Tetanie.

Nach Sattler[61] „ist die Tetanie eine verhältnismäßig recht seltene Komplikation der Basedowschen Krankheit". Wohl den frühesten ausführlicher mitgeteilten Fall stellt der von Steinlechner[62] veröffentlichte dar. Es handelte sich um ein 20jähriges Mädchen, das seit etwa 10 Jahren eine langsam an Größe zunehmende Struma hatte und mit 19 Jahren an typischen, besonders in den oberen Extremitäten auftretenden Tetaniekrämpfen erkrankte. Sie folgten in 2tägigen Pausen; Chvostek war positiv. Ziemlich gleichzeitig, vielleicht eher etwas später, trat ein M. Basedowii in Erscheinung. Die große derbe Struma machte Kompressionserscheinungen und veranlaßte eine Tracheotomie, an die sich eine zum Exitus führende lobuläre Pneumonie anschloß. Bei der

61. A. a. O., S. 168.

62. Wiener kl. Woch. 1896, Nr. 1, S. 5.

Sektion nun fand sich neben der hypertrophierten Thyreoidea ein Cystizerkus in der Großhirnrinde. Dieser äußerst auffallende Befund wurde zu einer Zeit, als die Tetanie noch eine recht unklare Krankheit war und vornehmlich durch Funktionsstörungen der Thyreoidea erklärt wurde, gleich in ätiologischer Hinsicht ausgebeutet; denn das auf diese Weise „in seiner Leistungsfähigkeit geschwächte Cerebrum" reagierte viel leichter mit Krämpfen auf die Toxine, „welche infolge der mangelhaften Funktion der veränderten Thyreoidea im Körper angehäuft" wurden. Sattler deutet diesen Fall bei seiner Besprechung im modernen Sinne, wenn er meint, „daß vielleicht bei Vorhandensein eines Fremdkörpers in dieser Gegend der Hirnrinde schon geringfügige Störungen in der Funktion der Epithelkörper genügen, um tetanische Krämpfe zur Auslösung gelangen zu lassen". Noch auf dem gleichen Standpunkt wie Steinlechner steht Dupré[63], der bei einer von Alkoholikern abstammenden psychisch und physisch degenerierten Frau im 13. Lebensjahr einen Morbus Basedowii und im 19. Jahr eine Tetanie auftreten sah. In der Deutung des Zusammenhanges zwischen beiden Krankheiten schließt er sich Forschern wie von Eiselsberg, Billroth an, die „ont montré les rapports de la tétanie avec les lésions de la glande thyreoide".

Seitdem die Abhängigkeit der Tetanie von den Epithelkörpern erkannt war, wurde auch die Substitutionstherapie angewandt. Darüber zwei Fälle: Marinesco[64] hatte ein 18jähriges Mädchen in Behandlung, das an M. B. und Tetanie der oberen Extremitäten mit positivem Chvostek litt. Auf Zufuhr von Rinder-Parathyreoidea besserte sich der Zustand; doch behält der Autor trotz dieses Erfolges genügend Kritik, um zu bekennen, daß wohl „sous l'influence de

63. La semaine médicale Jahrg. 1900, S. 163.

64. La semaine médicale Jahrg. 1905, S. 289.

l'opothérapie parathyreoidienne les accés tétaniques se sont espacés, mais avant de pouvoir atrribuer cet effet favorable à la médication, il faut attendre, car nous avons obtenu le même résultat par l'hydrothérapie et le traitement médical banal."

Einen ähnlichen guten Erfolg sahen Löwenthal und Wiebrecht[65] bei einer 46 Jahre alten Frau, die aus kropfleidender Familie stammte und als Kind selbst einen dicken Hals hatte. Seit der Heirat im 28. Lebensjahr bemerkte sie bei feineren Näharbeiten oft ein „Steifwerden der Hände". Beide Anomalien verdichteten sich unter dem Einfluß mehrfacher Geburten zu tetanischen Krämpfen und zu M. B., in dessen Verlauf aus vitaler Indikation der rechte Schilddrüsenlappen entfernt werden mußte. Die Tetanie war sehr schwer, besserte sich aber erheblich unter Darreichung von frischem Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsengewebe, das allein nicht zu beschaffen war. Die Wirkung war ganz spezifisch, denn einmal trat sie z. B. nicht auf Verfütterung von Schilddrüsengewebe hin ein, und dann blieben auch die thyreogenen Symptome, wie Tachycardie, Durchfälle usw. unbeeinflußt. Die Tetanie bewies also hier in ihrem Verhalten gegenüber therapeutischen Maßnahmen eine gewisse Selbständigkeit.

In einer Zusammenstellung seiner Erfahrungen bei M. B. teilt Kocher[66] auch zwei Fälle mit, die in unser Kapitel fallen. In Fall Nr. 1 bestand bei einer 22 jährigen unverheirateten Dame seit dem 17. Lebensjahr ein unverändert starker M. B., der mit so hochgradigem Exophthalmus einherging, daß eine Ceratitis ulcerosa rechts mit Verlust der Sehkraft die Folge war. Mit 21½ Jahren gesellte sich eine Tetanie hinzu, die in Krampfanfällen von etwa einer halben Minute Dauer hauptsächlich die Beugemuskulatur der oberen Extremitäten befiel. Eine Ligatur, zuerst nur der beiden

65. D. Zeitschr. f. Nervenheilk. Jahrg. 1906, Bd. 31, S. 415,

66. Mitt. a. d. Grenzgebieten d. med. Chirurgie, Bd. IX, 1902.

oberen, dann auch der beiden unteren Schilddrüsenarterien verschlimmerte zunächst den Zustand und löste bedrohliche tetanische Anfälle aus. Dann aber bestand für 1 Jahr völlige Ruhe. Die Krämpfe kehrten wieder, schwächer als früher, um sich nach einem Vierteljahr nur noch in einem Ziehen in Armen und Beinen bemerkbar zu machen. In ähnlicher Weise hatten sich auch die Basedowschen Erscheinungen gebessert, bis sie sich nach einem Jahre wieder verschlimmerten, wenn auch nicht entfernt bis zu jenem Grade wie vor der Operation. Der andere Fall Nr. 71 betraf eine 35-jährige Hausfrau, die von klein auf eine rechtsseitige Struma hatte, von der sie aber nicht weiter belästigt wurde, bis sie nach der ersten Geburt zu wachsen anfing und sich gleichzeitig ein M. B. entwickelte, dessen Symptome sich während jeder der noch folgenden 5 Partus steigerten. In der 5. und 6. Gravidität traten außerdem noch tetanische Krämpfe hinzu, die auch spontan durch Druck auf die Thyreoidea auszulösen waren und schließlich immer zur gleichen Jahreszeit wiederkehrten, wie wir es von der sogenannten endemischen Tetanie her kennen. Trousseausches Zeichen positiv; während rechts eine Colloidstruma bestand, war der linke Lappen atrophisch. Nach 2½ Jahren besserten sich gleichzeitig M. B. und Tetanie. Einen für unsere Arbeit besonders interessanten Fall, weil er als einziger von dem zu diesem Abschnitt gehörenden einen wertvollen pathologisch-anatomischen Befund liefert, finden wir bei S t u m m e[67]. Das 26 jährige, nie gravide gewesene und schwer tuberkulöse Mädchen erkrankte mit 22 Jahren an einem beginneden M. B. Die später festgestellte Tetanie kam nicht in Krämpfen zum Ausdruck, sondern zeigte sich durch starke mechanische Uebererregbarkeit des Facialis an. Auf die operative Entfernung eines Teiles der Thyreoidea hin bildete sich langsam der Basedow

67. D. Zeitschr. f. Chir. Jahrg. 1907, Bd. 90, S. 264.

zurück; auch war Chvostek kaum noch auslösbar. Ein bei der Operation mitentferntes Epithelkörperchen zeigte nun als auffallenden Befund einen umfangreichen, aus Epitheloidzellen zusammengesetzten tuberkulösen Herd.

Stumme stellt sich vor, daß die durch die tuberkulöse Erkrankung in ihrer Funktion geschwächten Epithelkörper nicht mehr imstande waren, die beim Stoffwechsel entstandenen Toxine zu binden, zumal dieser unter Einwirkung des Basedow mit gesteigertem Umsatz einherging. So entgingen Toxine ihrer Bindung und führten zu tetanischen Symptomen. Der Erfolg der operativen Therapie wäre so zu erklären, daß zugleich mit Verschwinden des Basedow auch der Stoffwechselumsatz und damit die Toxine geringer würden, der Allgemeinzustand sich höbe und die Tuberkulose günstig beeinflußt würde. Trotz dieser Beeinflussung der Tetanie und dem gleichzeitigen Zurückgehen beider Erkrankungen liegt aber doch in diesem Falle eine reine Kombination vor; denn die Tetanie stand ja nicht in einem derartigen Abhängigkeitsverhältnis vom Basedow, daß sie schwand, weil diese zurückging, sondern sie verlor sich, weil die Tuberkulose der Epithelkörper durch die Strumektomie günstig beeinflußt wurde. Es besteht also nur ein ganz loser indirekter Zusammenhang und ebenso besteht keine direkte Verbindung zwischen dem Auftreten beider Erkrankungen, denn die zur Tetanie führende Schädigung der Epithelkörper war nicht im Gefolge des Basedow aufgetreten, sondern auf Grund einer davon ganz unabhängigen tuberkulösen Erkrankung.

In allen andern Fällen jedoch handelt es sich bei der Tetanie um ein Begleitsymptom des Basedow oder den Ausdruck einer pathologischen Korrelation (Falta), d. h. um ein Hinübergreifen der Schilddrüsenerkrankung auf die Epithelkörper, ohne daß dabei aber die Grenze überschritten wurde, die die hinzugetretene Tetanie aus ihrer Abhängigkeit von der Schilddrüse losgelöst hätte.

Morbus Basedowii und Myasthenie.

Noch nach einer andern Richtung hin kommt es zu gemeinsamen Erkrankungen von Schilddrüse und Epithelkörpern, was nicht wunder nimmt, wenn man an den Satz von Kraus[68] denkt: „Manches spricht schon jetzt dafür, daß die Glandula thyreoidea und die Epithelkörper, obwohl sie funktionell so verschieden sind, dennoch wiederum in einem durch die enge Nachbarschaft oft nahegelegten biologischen Zusammenhange stehen mögen." In der Kombination M. B. und Tetanie hatten wir gewissermaßen den ektlatantesten Ausdruck für die engen topographisch-anatomischen Beziehungen vor uns, sollen doch z. B. manche Tetaniekrämpfe nach Struma-Operation beim Basedow dadurch zu erklären sein, daß die Epithelkörper während der Operation durch Druck oder Blutung geschädigt würden, was allerdings Kocher[69] bestreitet, denn „nur zwei von den vier Fällen", bei denen nach Operation Tetaniekrämpfe auftraten", zeigten auch die übrigen genannten postoperativen Erscheinungen (zunächst Verschlimmerung des Befindens, Tremor, Schweiße), „ein Beweis dafür, daß diese und die Tetanie nicht auf derselben Ursache beruhen". In der Kombination M. Basedowii und Myasthenie treten die nahen Beziehungen nicht so deutlich hervor. Aus der Reihe der mitgeteilten Beobachtungen sei die von Meyerstein[70] zuerst angeführt. Es handelt sich um eine 33jährige unverheiratete Frau, die schon seit 20 Jahren einen Kropf hatte und wegen Doppelbildern und Sehschwäche den Arzt aufsuchte. Es wurde ein voll entwickelter M. B. festgestellt und an den Augenmuskeln eine hochgradige Schwäche, die auch bald die Körpermuskulatur er-

68. Verhandlungen d. 23. Kongresses f. inn. Med. 1906, S. 44.

69. A. a. O., S. 152.

70. Neur. Zentralbl. 1904, S. 1089.

griff. Ziemlich plötzlich trat, nachdem Kauen und Sprechen hochgradig erschwert waren, der Tod ein. Keine Sektion. Zwei ähnlich liegende Fälle veröffentlichte Loeser[71]. In beiden bestand (in dem einen Fall schon seit 12 Jahren) ein typischer Basedow und in beiden manifestierte sich, wie übrigens gewöhnlich, die Myasthenie zuerst an den Augen. Die oberen Lider fallen herunter und können erst nach einer gewissen Ruhezeit wieder gehoben werden. Der Fall der 35-jährigen Frau, das ist der, bei dem der Basedow schon so lange bestand, war recht schwer, denn fast die gesamte Körpermuskulatur war befallen und erlaubte höchstens ein 5—10 Minuten langes Gehen. Im andern Fall (22 jährige Arbeiterin) fand sich bei faradischer Reizung im Deltoideus ene myasthenische Reaktion. Auch in dem Fall von Schuhmacher und Roth[72] war die Reihenfolge, in der die beiden Krankheiten auftraten, die gleiche. Auch bei dem 19-jährigen Mädchen, das mit 16 Jahren zuerst menstruiert hatte, war zuerst unter Herzpalpitationen, Stimmungsanomalien, Schweißen ein Exophthalmus und eine Struma hervorgetreten, kurz ein Basedow zum Ausbruch gekommen, dem ½ Jahr später die Myasthenie folgte. Die Muskelschwäche hatte den ganzen Körper ergriffen, sodaß das Mädchen kaum zu sprechen und zu schlucken und nur 300 Schritte weit zu gehen vermochte. Auch Reunie[73] beschreibt einen Fall von M. B., der mit schwerer zunehmender Myasthenie verbunden war und an einer Lähmung der Atemmuskulatur zu Grunde ging. Viel weiter kompliziert liegt ein Fall von E. Stern[74]; bei einem 31 jährigen Fräulein waren in einem Ab-

71. Zeitschr. f. Augenheilk, 1904, Heft 2, S. 368.

72. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1913, D. 25.

73, Rev. of neur. and psych. Jg. 1913, Bd. 11, Jg. 9, S. 475. Ref. nach Centralblatt für innere Medizin.

74. Neur. Zentralbl. 1914, S. 409.

stande von 4 Jahren Basedow und Myasthenie aufeinander gefolgt, die hauptsächlich in einer Ermüdung beim Schlucken und Sprechen und einer starken Ophthalmoplegia externa zum Ausdruck kam. Außerdem traten noch tetanieartige Zuckungen in den Fingern auf. Chvostek war positiv, und schließlich verfärbte sich im Verlauf der 6 Monate währenden Beobachtungszeit an Hals, Brust und Armen die Haut in einer Weise, die an Addison erinnerte.

Während bei den angeführten Fällen die Myasthenie immer dem Basedow folgte, unterscheidet Tobias[75], je nach dem zeitlichen Verhalten im Auftreten der Erkrankungen 3 Kombinationsformen. Die erste, bei der sich im Verlauf der Myasthenie ein Exophthalmus einstellt, die zweite mit einem gleichzeitigen Nebeneinanderherlaufen der Symptome, und endlich eine dritte mit primärem Basedow und sekundärer Myasthenie.

Wieder müssen wir das Fehlen einer pathologisch-anatomischen Unterlage konstatieren, die uns in den Stand setzen könnte, zu beurteilen, wie weit es sich bei den geschilderten Fällen von Myasthenie um eine bloße Begleiterscheinung, wie weit es sich um eine irgendwie von dem Basedow losgelöste Erkrankung handelt. Hier streifen wir die Grenze der pathologischen Anatomie. Sie wirkte nur negativ, indem sie einmal die Oppenheimsche Theorie stürzt, die, weil in erster Linie die von der Medulla oblongata versorgten Muskeln affiziert waren, auch den Sitz der Erkrankung ins zentrale Neuron verlegte und dann, indem sie stark die Lundborg-[76] Chvostekschen[77] Theorie von der Myasthenie als einem Hyperfunktionszustande der Epithelkörper angreift. Nach Haberfeldt[78] wird man sagen müssen: „Daß ana-

75. Neur. Zentralbl. 1912, Nr. 9.

76. D. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1904, S. 217.

77. Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 37.

78. Virchows Arch. 1911, Bd. 203, S. 336.

tomisch nicht das geringste vorhanden ist, das uns die Berechtigung geben würde, die Ursache der Myasthenia gravis pseudoparalytica, wie es die Lundborg-Chvosteksche Hypothese verlangt, in die Epithelkörper zu verlegen.“ Wie schließlich die neuerdings gefundenen perivasculären Herde von Lymphozyten und Plasmazellen im interstitiellen Bindegewebe der Muskeln zu deuten sind, ist noch nicht geklärt. Allgemein jedoch wird, seitdem Lundborg-Chvostek auf das entgegengesetzte Verhalten im klinischen Bild von Tetanie und Myasthenie oder im weiteren Sinne aller Krampf- und Schlaffheitszustände der Muskeln hingewiesen haben, eine Hyperfunktion der Epithelkörper als Ursache der Myasthenie angesehen. Was für ein Anstoß aber notwendig ist, um diese veränderte Funktion herbeizuführen, bleibt unklar. Schuhmacher und Roth stellen sich auf Grund der weitgehenden Besserung ihres Falles durch eine Thymektomie (es fand sich bei dem 19 jährigen Mädchen eine persistente große Thymus) vor, daß die Thymus eine der Schilddrüse und den Epithelkörpern übergeordnete, ihre Funktion weitgehend beeinflussende Wirkung ausübt. „Wie sich beim Basedow die Thymuswirkung der anormalen Schilddrüsenfunktion irgendwie als steigerndes Moment beigesellt, so kann dies in ähnlicher Weise auch bei der Myasthenie der Fall sein. Anstelle der Schilddrüse ist hier natürlich ein anderes innersekretorisches Organ zu setzen, vielleicht die Para-Thyreoidea“. Dieser Ansicht pflichtet Stern bei, umso bereitwilliger, als ihn die Erfahrungen seines Falles mit den an Tetanie und Addison erinnernden Symptomen eine weitgehende Störung in den wechselseitigen Beziehungen der Blutdrüsen annehmen lassen. Von Kraus bis zu Schuhmacher-Roth, alle sind sich darin einig, daß enge nicht nur anatomische Beziehungen, zwischen Thyreoidea und Parathyreoidea bestehen; ihre gleichzeitige Erkrankung kann daher nicht wunder nehmen. Wir haben auch bei den mitgeteilten Fällen in der Myasthenie

nichts anderes zu sehen, als eine Begleiterscheinung des Morbus Basedowii, die allerdings mitunter im Effekt die Hauptkrankheit übertrumpfen und den Tod des Individuums zur Folge haben kann (siehe Fall von Reunie).

Zusammenfassend möchte ich als Resultat dieser Arbeit betonen, daß es sich nur in wenigen von den zahlreichen, als Kombination zweier Blutdrüsenerkrankungen beschriebenen Fällen tatsächlich um eine Kombination handelt; es hat sich in den meisten Fällen zeigen lassen, daß nicht eine zweite Krankheit, sondern nur eine auf Grund physiologischer Korrelation aufgetretene funktionelle Alteration einer anderen Blutdrüse vorlag. Ebensowenig wie man eine Albuminurie bei Fieber als ein Symptom auffaßt, das zur Annahme einer Nephritis berechtigt, oder wie man bei einer an Akromegalie erinnernden Verdickung von Nase und Händen bei Gravidität von einer Erkrankung der Hypophyse spricht, ebensowenig kann beim Auftreten z. B. einer Bronzeverfärbung im Verlauf eines M. Basedowii von einer Erkrankung der Nebennieren die Rede sein. Die Symptome sagen wenig; beweisend allein für Erkrankung der Organe sind nachgewiesene Gewebsveränderungen. Erst wenn Zylinder und Nierenepithelien im Harn Zeugnis ablegen von Zerstörungen des Nierengewebes, sprechen wir von einer entzündlichen Nephropathie. Bei den Blutdrüsen kann ein solcher pathologisch-anatomischer Beweis nicht in vivo, sondern nur bei der Sektion gestellt werden, und darum können wir deren Ergebnis zur Sicherung der Diagnose „kombinierte Blutdrüsenerkrankung“ nicht entbehren.

Zum Schlusse der Arbeit möchte ich Herrn Geheimrat Professor Dr. Fr. Kraus für die Anregung zu dieser Arbeit in schuldiger Achtung meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Ich, Franz Elkisch, bin am 12. Mai 1891 zu Berlin als Sohn des im Jahre 1901 verstorbenen Kaufmanns Eduard Elkisch und seiner Ehefrau Anna, geb. David, geboren und bin jüdischer Konfession. Am Königlichen Wilhelms-Gymnasium zu Berlin, das ich 12 Jahre besuchte, erlangte ich Ostern 1909 das Zeugnis der Reife. Meine 10 Studiensemester verbrachte ich in München, Freiburg und Berlin, wo ich im Juli 1911 die ärztliche Vorprüfung und im Juni 1914 das Staatsexamen bestand. Ich besuchte die Vorlesungen und Uebungen der Herren: Waldeyer, Wiedersheim, Rückert, Hertwig, Keibel, Poll, Neumayer, Kopsch; Rubner, v. Kries; Rubens, Diels; v. Bayer, Fischer; v. Hertwig; Orth, Westenhoeffer; de la Camp, Goldscheider, His, Fleischmann, Kroenig, Bumm; Bier, Kraske, Axhausen; Heubner, Bonhoeffer; Krückmann, Abelsdorff, Passow; Lesser; Flügge, Bickel, L. Lewin, Küster.

Noch vor Beginn meiner Tätigkeit als Medizinal-Praktikant erhielt ich am 4. August 1914 die Approbation als Arzt. Seit 21. August 1914 stehe ich in Militärdiensten und bin zurzeit am Res.-Garn.-Laz. Charlottenburg tätig. Seit 4. Dezember 1915 bin ich mit Paula geb. Brünn verheiratet und habe eine Tochter.